

Moxifloxacin zur Behandlung von Atemwegsinfektionen

Moxifloxacin (Avalox®) ist ein neues Fluorchinolon, das zur Therapie von Atemwegsinfektionen zugelassen wurde. Es zeichnet sich durch ein breites Wirkungsspektrum aus, das gramnegative und grampositive Erreger sowie Anaerobier umfasst. Auch die so genannten atypischen Erreger von Atemwegsinfektionen wie Chlamydien, Mycoplasmen und Legionellen sind gegen Moxifloxacin empfindlich. Die lange Halbwertszeit der Substanz erlaubt eine einmal tägliche Gabe.

In den vergangenen Jahren wurden einige neue Fluorchinolone in den Handel eingeführt, von denen die in vitro am breitesten wirksame Substanz, das Trovafloxacin, im Juni 1999 allerdings wieder vom Markt genommen wurde, da es in seltenen Fällen zu schweren Nebenwirkungen an der Leber kam. Moxifloxacin ist – wie Trovafloxacin – ein Fluorchinolon aus der Gruppe 4 nach der Einteilung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. Im Vergleich zu anderen Fluorchinolonen ist die chemische Struktur von Moxifloxacin durch drei Merkmale gekennzeichnet:

- Cyclopropyl-Rest
- Methoxy-Gruppe
- Aza-Bizyklus (Abb. 1)

Der Cyclopropyl-Substituent bedingt die Aktivität von Moxifloxacin gegenüber gramnegativen Bakterienspezies, die Methoxy-Gruppierung verleiht der Substanz Lichtstabilität und eine gute bakterizide Wirkung, insbesondere auch gegenüber grampositiven Erregern. Der Aza-Bizyklus ist an der Erweiterung des

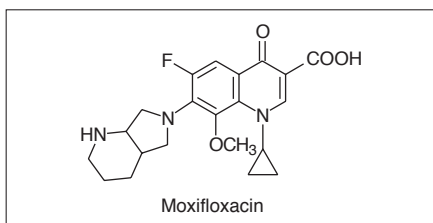


Abb. 1. Moxifloxacin (Avalox®)

Wirkungsspektrum auf grampositive Erreger, so genannte atypische Bakterien und Anaerobiern beteiligt.

Moxifloxacin ist wie die anderen modernen Chinolone (z. B. Grepafloxin – Vaxar®, Trovafloxacin – Trovan®) in vitro hoch aktiv gegenüber den wesentlichen Erregern von Atemwegsinfektionen wie Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae und Legionella pneumophila mit einer $MHK_{90} \leq 0,125$ mg/l. Die MHK_{90} ist auch bei Penicillin- oder Erythromycin-resistenten Pneumokokken und Beta-Lactamase-bildenden Haemophilus-Stämmen unverändert günstig (Tab. 1 und 2).

Wie alle Fluorchinolone wirkt auch Moxifloxacin durch eine Hemmung der bakteriellen Topoisomerase II (Gyrase) und der Topoisomerase IV bakterizid. Wie bei den anderen modernen Fluorchinolonen ist auch bei Moxifloxacin die bakterizide Wirkung konzentrationsabhängig. Wird die Konzentration erhöht, werden mehr Erreger schneller eliminiert. Werden die Erreger am Ort der Infektion rasch und möglichst vollständig abgetötet, verringert sich die Wahrscheinlichkeit der Resistenzentwicklung. Eine mehrtägige Exposition grampositiver Erreger gegenüber subinhibitorischer Moxifloxacin-Konzentration (0,5 x MHK) resultierte in einer langsamen und geringgradigen Steigerung der MHK -Werte. Im Gegensatz dazu nahmen bei der Exposition der Testkeime gegenüber älteren Chinolonen die MHK -Werte schneller und deutlich ausgeprägter zu.

Pharmakokinetik

Wie alle Chinolone wird auch Moxifloxacin nach oraler Gabe schnell und fast vollständig absorbiert, die absoluten Bioverfügbarkeit beträgt etwa 91 %. Maximale Plasmakonzentrationen von 3,1 mg/l sind 0,5 bis 4 h (t_{max}) nach der Applikation von 400 mg erreicht. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme führt zu einer

etwas langsameren Absorption mit etwas niedrigeren maximalen Plasmaspiegeln, die AUC bleibt unverändert, so dass diese Wechselwirkung klinisch nicht relevant ist und die Einnahme unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen kann. Bei Probanden mit niedrigerem Körpergewicht (z. B. Frauen, ältere Menschen) wurden höhere Plasmakonzentrationen gefunden.

Die Gewebeverteilung ist wie bei allen Chinolonen sehr gut, die Gewebekonzentrationen sind zum Teil höher als die Moxifloxacin-Konzentrationen im Plasma. Die Proteinbindung an Serumalbumin ist mit 40 bis 42 % relativ gering.

In der Leber wird Moxifloxacin zum Teil sulfatiert, zum Teil glucuronidiert, beim Metabolismus ist das Cytochrom-P450-System nicht beteiligt. Moxifloxacin wird unverändert und metabolisiert über den Urin und über die Fäzes ausgeschieden. Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit liegt bei etwa 12 Stunden.

Bei Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen und bei Patienten unter Hämodialyse ist Moxifloxacin kontraindiziert.

Wechselwirkungen

Wie bei allen Chinolonen müssen auch bei Moxifloxacin Arzneimittel mit zwei- und dreiwertigen Kationen (z. B. Antazida, Eisen- und Zinkpräparate) mit ausreichendem zeitlichen Abstand (6 Stunden) eingenommen werden.

Bei Untersuchungen an gesunden Probanden erhöhte Moxifloxacin die maximale Plasmakonzentration von Digoxin um 33,3 %. Bei Patienten mit Diabetes mellitus senkte Moxifloxacin die Plasmakonzentration von Glibenclamid auf 79,2 %.

Mit Warfarin, Ranitidin, Probenecid, oralen Kontrazeptiva und Theophyllin wurden in den entsprechenden Untersuchungen keine Wechselwirkungen beob-

Tab. 1. In-vitro-Aktivität verschiedener Chinolone gegen grampositive Erreger [MHK₉₀ in mg/l] (MSSA = Meticillin-sensible Staphylococcus aureus, MRSA = Meticillin-resistente Staphylococcus aureus) [nach Dalhoff]

Erreger	Cipro	Levo	Clina	Trova	Gati	Grepa	Moxi
MSSA	0,5	0,25	0,06	0,13	0,13	0,13	0,06
MRSA	32	16	8	4	16	16	4
S. pneumoniae	1-4	2	0,13	0,13	0,25-1	0,25-0,5	0,13
S. pyogenes	1	1	0,5	0,25	0,5	0,25	0,25
S. agalactiae	2	1	0,25	0,5	0,5	0,5	0,5
E. faecalis	4	2	1	2	2	4	1
E. faecium	16	8	4	8	4	32	4

Tab. 2. In-vitro-Aktivität neuer Fluorchinolone gegen Erreger von Atemwegsinfektionen [MHK₉₀ in mg/l] (Pen. = Penicillin, Amp. = Ampicillin, sens. = sensibel, i. = intermediär, r. = resistent) [nach Dalhoff]

Erreger	Resistenz	Moxi	Trova	Gati	Grepa
S. pneumoniae	Pen.-sens.	0,03–0,25	0,03–0,25	0,06–1	0,03–1
S. pneumoniae	Pen.-i/r.	0,03–0,25	0,03–0,25	0,1–1	0,063–1
H. influenzae	Amp.-sens.	0,008–0,13	0,004–0,03	0,004–0,016	0,008–0,06
H. influenzae	Amp.-r.	0,008–0,13	0,004–0,03	0,004–0,016	0,008–0,06
M. catarrhalis	Beta-Lact.-neg.	0,004–0,003	0,002–0,03	0,004–0,03	0,004–0,03
M. catarrhalis	Beta-Lact.-pos.	0,004–0,003	0,002–0,03	0,004–0,03	0,004–0,03

achtet. Die Untersuchungen mit Theophyllin wurden allerdings mit Moxifloxacin in einer Dosierung von zweimal 200 mg durchgeführt, während die empfohlene therapeutische Dosis bei einmal 400 mg/Tag liegt.

Nebenwirkungen

Moxifloxacin hat sich in den präklinischen toxikologischen Untersuchungen und in den klinischen Studien insgesamt als gut verträglich erwiesen. Das Potential für ZNS-Effekte und für phototoxische Wirkungen ist als gering anzusehen. Zur Phototoxizität ist bekannt, dass sie mit einer Halogen-Substitution in Position 8 des Moleküls assoziiert ist. Moxifloxacin enthält eine Methoxygruppe in Position 8, welche das phototoxische Potential weitgehend eliminiert.

Wegen einer *QT-Verlängerung*, die in präklinischen Untersuchungen und auch beim Menschen beobachtet wurde, bestehen bei entsprechend vorbelasteten Patienten entsprechende Anwendungseinschränkungen. Auch sollte Moxifloxacin nicht gleichzeitig mit anderen Substanzen angewendet werden, die ebenfalls die QT-Zeit verlängern.

Moxifloxacin kann ebenso wie alle anderen Chinolone bei jungen Hunden, Ratten und anderen Tierarten zu Schäden des Gelenknorpels oder der Epiphysenfuge führen. Deshalb darf Moxifloxacin nicht bei Kindern und Jugendlichen in der Wachstumsphase eingesetzt werden. Chinolone können außerdem in seltenen Fällen Tendopathien (Tendinitis, Rupturen) verursachen. Solche Fälle sind bisher im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Moxifloxacin nicht bekannt geworden, dennoch sollte die Substanz nicht bei Patienten eingesetzt werden, die infolge einer Chinolon-Behandlung an Sehnenkrankungen litten.

In einem vierwöchigen Versuch an Hunden waren bis zu einer Dosis von 90 mg/kg Moxifloxacin keine histologischen Veränderungen an der Leber feststellbar. Unter ähnlichen Bedingungen waren dagegen mit Trovafloxacin bereits bei deutlich niedrigeren Dosierungen Veränderungen beschrieben worden.

Klinische Studien

In klinischen Studien wurden über 8000 Patienten behandelt, davon erhielten mehr als 4900 Patienten Moxifloxacin.

Indikationen waren die akute Exazerbation der chronischen Bronchitis, die ambulant erworbene Pneumonie und die akute bakterielle Sinusitis. Die Studien waren als multizentrische, randomisierte, vergleichende, doppelblinde Studien angelegt mit prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien, definierten Überwachungs- und Kontrollzeitpunkten sowie vorher festgelegten Studienendpunkten. Moxifloxacin wurde in einer Dosierung von einmal 400 mg/Tag gegen *Cefuroximaxetil* (Elobact[®], zweimal 250 mg/Tag) bei Sinusitis und gegen *Clarithromycin* (Klacid[®], zweimal 500 mg/Tag) bei akuter Exazerbation der chronischen Bronchitis und bei Pneumonie verglichen. Der biometrische Ansatz dieser Studien war nicht auf die Überlegenheit einer Substanz, sondern auf Gleichheit ausgelegt. Moxifloxacin war bei allen drei Indikationen vergleichbar gut klinisch und bakteriologisch wirksam wie die jeweilige Vergleichssubstanz.

Aufgrund der bisher vorliegenden Daten wird für die einzelnen Indikationen folgende Dauer der einmal täglichen 400-mg-Gabe empfohlen:

- Akute Exazerbation der chronischen Bronchitis: 5 bis 10 Tage
- Ambulant erworbene Pneumonie: 10 Tage
- Akute Sinusitis: 7 Tage
- Spontan- und Wundinfektionen der Haut- und Weichteile: 7 Tage.

Quellen

- Prof. Dr. Axel Dalhoff, Wuppertal, Prof. Dr. Gert Höffken, Dresden, Prof. Dr. Ralf Stahlmann, Berlin, Pressekonferenz zur Einführung von Avalox[®], veranstaltet von der Bayer Vital GmbH & Co. KG, Leverkusen, 16. August 1999
- Dalhoff A. In vitro activities of quinolones. *Exp Opin Invest Drugs* 1999;8:123-37.
- Wise R. A Review of the clinical pharmacology of moxifloxacin, a new 8-methoxyquinolone, and its potential relation to therapeutic efficacy. *Clin Drug Invest* 1999;17:365-87.
- Stañ H, Kubitzka D. Moxifloxacin – review of clinical pharmacokinetics interaction profile. Poster. New quinolones symposium, Denver, 1998.
- Fachinformation Avalox[®] 400 mg Filmtabletten, Juni 1999.

sh

Neue Therapieoption bei schweren Infektionen durch multiresistente, grampositive Keime

„Es ist äußerst bedrückend, dass wir heute in vielen Fällen grampositiver Infektionen – anders als noch vor 20 Jahren – keine therapeutische Wahl mehr haben. Diese Situation ist ernst und dringlich, da immer mehr Erreger Vancomycin-resistent werden. Es ist deshalb eine große Erleichterung, dass mit Quinupristin/Dalfopristin eine wirksame Alternative zur Verfügung steht.“
Gary French, London

Die weltweit wachsenden Probleme mit Infektionen durch Meticillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) sind nicht nur eine große klinische Herausforderung, sondern stellen – wenn bei *S. aureus* auch noch eine Vancomycin-Resistenz hinzukommt – eine wachsende Bedrohung und derzeit kaum lösbare Aufgabe dar. Schon vor Jahren formulierten die Centers for Disease Control and Prevention in Atlanta scharfe Verhaltensmaßnahmen, um die weitere Ausbreitung der Vancomycin-Resistenz bei Enterokokken und anderen grampositiven Keimen zu verhindern. Da jedoch Kliniker in aller Welt – vor allem zur Behandlung von MRSA-Infektionen – keinen anderen Ausweg als den Einsatz von Glykopeptid-Antibiotika sehen, konnte dieses Ziel nicht erreicht werden. Derzeit ist das neue Streptogramin-Antibiotikum Quinupristin/Dalfopristin (Q/D) [1] eine wirksame Alternative, wie Prof. Dr. Jerome Schentag, Buffalo, bei einem Symposium im Rahmen des 21. Internationalen Chemotherapie-Kongresses in Birmingham [2] feststellte. Das Präparat wurde vor kurzem in England zugelassen. Weltweit ist es im Rahmen eines Notfallprogramms unter Studienbedingungen verfügbar.

MRSA-Infektionen sind teuer

Die wachsende Zahl von nosokomialen MRSA-Infektionen, so Schentag weiter, stellt viele Kliniken nicht nur vor medizinische, sondern auch vor wirtschaftliche Probleme. Vergleicht man den

Aufwand zur Behandlung von Infektionen durch Meticillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) mit demjenigen für MRSA, verursachen MRSA-Infektionen im Durchschnitt zusätzliche Kosten von über 12 000 US-\$ pro Patient. Dabei ist nur ein kleiner Teil der Mehrkosten auf die Kosten für die Behandlung mit Glykopeptiden zurückzuführen. Der größte Teil resultiert aus den Kosten, die durch einen verlängerten Aufenthalt der Patienten im Krankenhaus (meist auf einer Intensivstation) verursacht werden.

Schentag wies in diesem Zusammenhang auf die Probleme bei der Glykopeptid-Behandlung von MRSA-Infektionen hin: Die bakteriologische Eradikation von MRSA mit Vancomycin gestaltet sich oft schwierig, selbst wenn die empfohlenen Therapieschemata befolgt würden (Vancomycin ist kein ideales Antibiotikum). Nach seiner Erfahrung könne es selbst dann Probleme geben, wenn mit der gewählten Dosierung Serumspiegel erreicht werden, die einer AUIC (area-under-the-inhibitory curve) von 125 und darüber entsprechen. Sehr oft müssten MRSA-Infektionen mindestens 21 Tage behandelt werden. Der hierdurch bedingte hohe Selektionsdruck begünstige die Ausbreitung von VREF und VRSA. Eine mögliche Therapieoption, die Resistenzgefahr zu verringern, sei in Zukunft die zyklisch wechselnde Applikation von Vancomycin und Q/D. Eine entsprechende Studie wird durch Schentag derzeit vorbereitet.

Mit einer Glykopeptid-Medikation geht auch ein zusätzlicher Bedarf an Monitoring der Antibiotika-Spiegel einher – mit durchschnittlich 50 \$ Kosten pro Bestimmung ebenfalls kein unerheblicher Posten. Ein weiterer, bedeutender Kostenfaktor sind schließlich die Isolierungsmaßnahmen, z. B. wenn ein Mehrbettzimmer von den nicht betroffenen Patienten geräumt werden muss, zusätzlicher diagnostischer Aufwand sowie die Kosten, die für die Ausbreitungskontrolle aufgebracht werden müssen.

Ergebnisse bei MRSA-Infektionen

Synercid® ist das erste injizierbare Antibiotikum aus der Klasse der Streptogramin-Antibiotika. Das Präparat besteht aus Quinupristin (einem Streptogramin B-Antibiotikum) und Dalfopristin (einem Streptogramin-A-Antibiotikum) (Q/D). Beide Komponenten entfalten in vitro eine ausgeprägt synergistische antibakterielle Wirkung gegenüber einer Vielzahl multiresistenter grampositiver Keime einschließlich Meticillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) und Vancomycin-resistenten *Enterococcus faecium* (VREF). Der Wirkungsmechanismus besteht in einer Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese. Wenn die beantragte Zulassung in den USA erteilt wird, handelt es sich um die erste neue Antibiotika-Klasse, die dort seit 10 Jahren in die Humanmedizin eingeführt wird. Mit der Ausnahme von Frankreich, wo sich bereits seit vielen Jahren ein orales Streptogramin-Präparat auf dem Markt befindet, gilt dies auch für Europa.

Das Synercid®-Notfallprogramm, das neben vergleichenden Phase-III-Studien weltweit gestartet wurde, ist v.a. darauf ausgerichtet, Wirksamkeit und Sicherheit bei solchen Patienten mit Infektionen durch VREF, MRSA und/oder anderen multiresistenten grampositiven Erregern zu untersuchen, bei denen keine anderen Therapieoptionen mehr bestehen. Das Design entspricht einer offenen, nicht-vergleichenden klinischen Prüfung unter Berücksichtigung strenger Einschlusskriterien bei der Indikation. Für die Aufnahme eines Patienten in das Notfallprogramm sind im Wesentlichen die folgenden Kriterien maßgeblich:

- Nachweis eines grampositiven Erregers aus klinisch relevantem Untersuchungsmaterial und fehlende therapeutische Alternative aufgrund von einer Resistenz gegen alle anderen möglichen Antibiotika
- In vitro dokumentierte Intoleranz oder Kontraindikationen aller anderen möglichen Antibiotika
- Dokumentiertes Therapieversagen mit dem letzten zur Verfügung stehenden Antibiotikum

Mittlerweile sind in das Synercid®-Notfallprogramm mehr als 4 800 Patienten in 16 Staaten eingeschlossen worden (Stand Ende 1998). Während in den USA überwiegend Patienten mit VREF-Infek-

tionen in die verschiedenen „Emergency-Use“-Studien aufgenommen wurden, wurden in Europa häufig auch Patienten mit Staphylokokken-Infektionen eingeschlossen, in Frankreich z. B. 56 % (davon 38 % MRSA) und in Deutschland 43 % (davon 49 % MRSA).

Eine jetzt analysierte Gruppe von 93 Patienten mit nachgewiesenen MRSA-Infektionen, die in einer der „Emergency-Use“-Studien in der Zeit von September 1996 bis Juni 1998 eingeschlossen wurden, stellte Prof. Dr. Pramod Shah, Frankfurt, in Birmingham vor.

Die 93 Patienten waren durch 63 Zentren in 5 Staaten erfasst worden. Das Durchschnittsalter betrug 57,4 Jahre. Die Indikationen verteilten sich auf Knochen- und Gelenkinfektionen (40,4 %), Haut- und Weichteilinfektionen (15,2 %), Endokarditis (11,1 %), Atemwegsinfektionen (10,1 %) und einige weitere Indikationen (23,2 %). MRSA wurde bei allen Patienten isoliert, zudem jeweils einmal *S. epidermidis* und VREF. 59 MRSA wiesen zusätzlich eine konstitutive Resistenz gegenüber Makrolid-/Lincosamid-/Streptogramin B-Antibiotika (MLSB-C) auf. Das mittlere Zeitintervall zwischen Klinikaufnahme und der ersten Synercid®-Applikation betrug etwa drei Wochen. Q/D wurde in einer Dosierung von 7,5 mg/kg Körpergewicht dreimal täglich injiziert. Durchschnittlich wurden

die Patienten 28,5 Tage behandelt. Fast alle Patienten erhielten weitere Antibiotika, oftmals jene Substanzen, die sich zuvor als ineffektiv erwiesen hatten. Retrospektiv wurden drei Patienten aus der Datenanalyse ausgeschlossen, da sie Q/D bereits zuvor im Rahmen einer anderen „Emergency-Use“-Studie erhalten hatten.

Die klinisch evaluierbare Wirksamkeit der Q/D-Therapie gab Shah mit 82,6 % an (82,6 % bei Knochen- und Gelenkinfektionen, 88,8 % bei Haut- und Weichteilinfektionen und 50 % bei Endokarditis). Der Anteil bakteriologisch nachgewiesener Effizienz lag bei 75,6 %. Nichtvenöse Nebenwirkungen der Q/D-Behandlung traten bei 27/93 Patienten auf (29 %), am häufigsten handelte es sich dabei um Arthralgien, Myalgien, Erbrechen und Hautausschläge. Insgesamt 24 der 93 Patienten verstarben infolge der zugrunde liegenden Infektionskrankheit (25,8 %), und bei 37 Patienten (39,8 %) trat ein anderes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf, was die Schwere der behandelten Erkrankungen dokumentiert. 23 der 90 Patienten (25,6 %) mussten die Therapie aufgrund des schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses vorzeitig beenden.

Diese Analyse zeigt, so Shah, dass Q/D – besonders vor dem Hintergrund der ausgeprägten Negativ-Selektion bei der Patientenerfassung – eine wirksame

antimikrobielle Substanz bei sonst nicht oder nur extrem schwierig zu behandelnden MRSA-Infektionskrankheiten (einschließlich MLSB-C-Phänotypen) ist. Infolge der relativ geringen Patientenzahl, die in dieser Analyse ausgewertet wurden, ist jedoch das Therapieansprechen bei einigen Indikationen wie Endokarditis (n = 6) nicht aussagekräftig zu beurteilen.

Auch wenn, trotz des 30ig-jährigen Einsatzes des Streptogramin-Antibiotikums Virginiamycin im Bereich der Tierzucht (seit dem 1. Januar 1999 in der EU verboten) bisher nur vereinzelt Resistenzen gegenüber Q/D beobachtet wurden, waren sich French, Schentag und Shah einig: Mit der Einführung von Quinupristin/Dalfopristin wird bei sonst oft aussichtslos erscheinenden Infektionsverläufen eine neue und effektive Therapieoption zur Verfügung stehen. Es ist zu wünschen, dass die Effektivität von Q/D durch verantwortungsvollen Einsatz lange erhalten bleibt.

Quelle

Symposium *Staphylococcus aureus* vs. Antibiotics: facts, figures and opinions, 21st International Congress of Chemotherapy, Birmingham, 4.-7.7.1999. Vorsitzender: Prof. Dr. Gary French, London; unterstützt durch Rhône-Poulenc Rorer.

Rainer Bubbenzer, Hamburg